INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°71

BUSCA REALIZADA EM 14 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 18 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 23 vacinas em fase clínica e 137 em fase pré-clínica. As vacinas ChAdOx1-S, da *University of Oxford*/AstraZeneca e a Inativada com adjuvante de vacinas alúmen da Sinovac se encontram em fase 3 de avaliação. As seguintes vacinas que estão em fase clínica de desenvolvimento 1/2 são: vetor de adenovírus tipo 5 da *CanSino Biological Inc*./Instituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals/*International Vaccine Institute*; Vacina de plasmídeo de DNA com adjuvante da *Osaka University*/AnGes/Takara Bio; Vacina de plasmídeo da *Cadila Healthcare Limited*; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Vírus inativado da Bharat Biotech; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; baseada em adenovírus do *Gamaleya Research Institute*; vacina nativa com subunidade trimérica de proteína *Spike* da *Clover Biopharmaceuticals Inc*./GSK/Dynavax; proteína recombinante adjuvante (RBDDimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Instituto de Microbiologia, Academia de Ciências Chinesa; Recombinante de proteína *spike* com adjuvante Advax™ da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de Proteína *Spike* estabilizada por *clamp* molecular da Universidade de Queensland/GSK/Dynavax. LNP-nCoVsaRNA do *Imperial College London*; vacina de mRNA da Curevac e outra da *People's Liberation Army* (PLA) *Academy of Military Sciences*/*Walvax Biotech*; de VLP derivado de planta com adjuvante da GSK ou Dynavax da Medicago Inc.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

VACINA BCG, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ EGITO

Neste artigo, os autores revisam possíveis motivos para o uso da vacina BCG e das drogas antimaláricas cloroquina e hidroxicloroquina na prevenção e tratamento das infecções por SARS-CoV-2. De acordo com os autores, pode haver uma relação entre países que não fazem uso da vacina BCG e uma maior taxa de infecção e mortalidade por SARS-CoV-2. Esta proteção seria garantida pela imunidade adquirida após uso da vacina, cujo mecanismo envolveria o aumento da produção de citocinas antivirais que reduziriam a infectividade do SARS- CoV-2, acompanhada da ativação de células *natural-killer* e células T citotóxicas. Além disso, os autores apontam que os países do continente africano possuem número bastante reduzido de casos, o que pode ser explicado pelo uso frequente das drogas cloroquina e hidroxicloroquina. O relato aponta que, possivelmente, isso se deveria a um longo tempo de meia vida das drogas (40 dias), o que teria efeitos protetivos uma vez que a droga já se provou efetiva com

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL

o SARS-CoV-2. Os autores concluem que a vacina BCG é muito importante na estimulação do sistema imunológico, mas exige tempo. Além disso, cloroquina e hidroxicloroquina têm um possível papel na profilaxia contra a infecção pelo SARS-CoV-2 que merece ser investigado.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Checklist for Text and Opinion*, 3 de 6 critérios foram atendidos. Os autores apresentam pontos da literatura apenas para confirmar as opiniões expressas, sem relato de busca organizada ou modelo lógico seguido. A autoria está explícita, com as devidas filiações institucionais identificadas.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

METANÁLISE \ *FRANÇA*

Trata-se de uma resposta elaborada pelo grupo do médico Didier Raoult a respeito de comentários sobre o artigo publicado por Gautret *et al.*, integrante do mesmo grupo. Inicialmente, comentam o alcance do artigo, que obteve um grande número de citações e serviu como orientação ao uso da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19, a despeito do reduzido tamanho amostral e de terem analisado apenas o tempo para redução da carga viral. Em seguida, realizam uma metanálise na qual buscaram avaliar o papel da cloroquina sobre a mortalidade e a persistência do RNA viral, que incluiu 18.211 pacientes (10.409 tratados com um derivado de cloroquina) de 12 estudos. Uma diminuição dupla do risco de morte foi confirmada em estudos clínicos (n = 8, OR = 0,53, IC 95%: 0,40–0,71, p = 0,003), mas não entre estudos de *big data* (n = 6, OR = 0,92, IC 95%: 0,76–1,10, p = 0,36). A heterogeneidade foi significativa entre os estudos clínicos e os *big data* (Q-valor 9,45, p = 0,002). Apesar da heterogeneidade substancial, um efeito significativo foi observado ao incluir todas as comparações dos estudos incluídos (n = 4, OR = 0,79, IC 95%: 0,67–0,92, p = 0,003). A exclusão do estudo do centro dos autores não modificou o efeito geral (n = 13, OR = 0,82, IC 95%: 0,70–0,97, p = 0,023). Em relação a detecção viral, um total de 4.540 pacientes (3.544 tratados com um derivado de cloroquina) de 8 estudos foram analisados. Os autores indicam uma diminuição significativa da detecção de RNA viral (11 comparações, OR = 0,47, IC 95% 0,28–0,79, p = 0,005) e afirmam que a exclusão do estudo do grupo não alterou o tamanho do efeito (n = 10, OR = 0,45, IC 95% 0,23–0,88, p = 0,02). Os autores concluem que, apesar de muitos estudos que tiveram uma posição negativa em relação a hidroxicloroquina, o artigo publicado por Gautret *et al.* abriu caminho para esta estratégia terapêutica, cujos resultados favoráveis estão sendo replicados.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de ser um texto em resposta a críticas feitas à publicação de Gautret *et al.*, os autores se valem de uma metanálise para defender os dados publicados. Dessa forma, de acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, nenhum critério foi contemplado. Apesar de mencionar heterogeneidade dos resultados, os autores não levaram em consideração as mesmas para análise dos resultados, não foi justificada a combinação dos dados para realização da metanálise, os riscos de viés individuais de cada publicação não foram mencionados ou considerados para interpretação dos dados. Além disso, a maioria dos estudos considerados para esta análise ainda estão em base pré-print e o próprio artigo foi publicado no site do grupo de pesquisa, não tendo passado por revisão por pares.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e controlado para avaliar a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de adultos com COVID-19 moderada e grave. Pacientes internados em 11 hospitais público em Taiwan, entre 1º de abril e 31 de maio de 2020, com diagnóstico de COVID-19 confirmada por rRT-PCR, foram randomizados na proporção de 2:1 e estratificados conforme a doença (leve ou moderada). O tratamento proposto foi HCQ 400 mg duas vezes por 1 dia e HCQ 200 mg duas vezes ao dia por seis dias. Tanto o grupo intervenção (HCQ) quanto o grupo controle receberam atendimento padrão (tratamento de suporte para indivíduos com doença leve e terapia antimicrobiana para indivíduos com doença moderada). O objetivo primário foi avaliar a eficácia da HCQ em relação ao tempo de negativação viral desde a randomização até 14 dias. Além disso, os autores fizeram um estudo retrospectivo avaliando prontuários de pacientes internados antes de 31 de maio de 2020. Houve 33 e 37 casos no ECR e estudo retrospectivo, respectivamente. Vinte e um casos foram randomizados para o grupo HCQ e 12 foram randomizados para o grupo controle. No entanto, dois no grupo HCQ e um no grupo controle retiraram os consentimentos antes da administração da primeira dose. Um (4,8%) no grupo HCQ e dois (16,7%) no grupo controle receberam concomitantemente azitromicina. No ECR, o tempo médio para rRT-PCR negativa desde a randomização até o dia 14 foi de 5 dias (IC 95%; um a nove dias) e 10 dias (IC 95%; dois a 12 dias) para os grupos HCQ e controle, respectivamente (p = 0,40). No dia 14, 81,0% (17/21) e 75,0% (9/12) dos indivíduos nos grupos HCQ e controle, respectivamente, tinham vírus não detectado (p = 0,36). No estudo retrospectivo, 12 (42,9%) no grupo HCQ e 5 (55,6%) no grupo controle apresentaram resultados negativos de rRT-PCR no dia 14 de internação (p = 0,70). Não foram relatados eventos adversos graves no ECR. Os eventos relacionados à HCQ foram: dor de cabeça (21,1%), tontura (5,3%), gastrite (5,3%), diarreia (5,3%), náusea (5,3%) e fotofobia (5,3%). O QTc mediano (faixas) foi de 429,5 ms (340 a 467) no dia 4 e 421 ms (391 a 462) no dia 8. Para os autores, ambos os estudos falharam em demonstrar a eficácia do HCQ no clareamento viral em indivíduos com COVID-19 leve a moderada. Pesquisas futuras devem realizar estudos envolvendo mais pacientes para investigar novos agentes ou terapia combinatória, além de explorar melhor a dinâmica do vírus.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: não há informações sobre como foi gerada a sequência de alocação (alto de viés incerto). 2) Ocultação de alocação: a ocultação de alocação foi feita por um sistema interativo de resposta via web (baixo risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho; (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: não há relatos de perda de dados dos desfechos (risco de viés incerto). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: tamanho amostral pequeno; foram excluídos pacientes com doença grave; os participantes incluídos eram relativamente jovens (idade média = 32,9 anos), o que pode conferir à HCQ menos eventos adversos cardíacos (alto risco de viés).

CLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ HOLANDA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo conduzido em dois hospitais, cujo objetivo foi avaliar o potencial da cloroquina de causar prolongamento do intervalo QTc em pacientes com COVID-19. Para tanto, foram incluídos pacientes adultos, internados com suspeita ou infecção comprovada por COVID-19, tratados com cloroquina, com um eletrocardiograma de base (ECG) realizado antes do início do tratamento (até 30 dias antes) e pelo menos um ECG após o início do tratamento com cloroquina (realizado em 24 a 72 horas após o início). O tratamento consistiu em uma dose de carga de 600 mg de cloroquina seguida de 300 mg duas vezes ao dia, iniciando 12h após a dose de carga. A duração do tratamento foi de 5 dias. Um total de 397 pacientes foram incluídos; 344 pacientes em um hospital e 53 pacientes em outro. O tratamento com cloroquina resultou em prolongamento ameno do QTc [± desvio padrão (DP)] de 20 ± 39ms entre o ECG-0 e o ECG-1. Utilizando interpretação computadorizada, o intervalo QTc médio antes do tratamento foi de 448 ± 34 ms, enquanto o intervalo QTc médio do ECG-1 foi de 468 ± 38 ms. Essa diferença foi estatisticamente significante com $p < 0,05$. Dezessete dos 397 pacientes tiveram um intervalo QTc basal superior a 500ms usando interpretação computadorizada. Durante o tratamento com cloroquina, 63 pacientes tiveram um intervalo QTc superior a 500 ms e/ou um aumento no QTc > 60 ms. Taquicardia ventricular não sustentada foi observada em um paciente, que teve um intervalo QTc de base de 481 ms. Após a terceira dose, o intervalo QTc calculado manualmente desse paciente aumentou para 540 ms. Dos 344 pacientes de um dos hospitais, 50 pacientes (14,5%) interromperam prematuramente ou tiveram um ajuste de dose de cloroquina. Em 27 desses 50 pacientes (54%), a cloroquina foi descontinuada e três pacientes tiveram uma redução de dose para 150 mg duas vezes ao dia devido ao prolongamento do intervalo QTc. O tratamento com cloroquina resultou em um prolongamento médio de 75 ms para a interpretação computadorizada e 43 ms para o intervalo QTc calculado manualmente. A interpretação manual revelou que apenas 11 pacientes realmente tinham um intervalo QTc de pelo menos 500 ms e/ou um aumento no QTc de mais de 60ms. Os autores concluíram que o tratamento com cloroquina em pacientes com COVID-19 aumentou gradualmente o intervalo QTc durante o tratamento, provavelmente devido ao perfil farmacocinético da cloroquina. Aconselham medir o intervalo QTc manualmente antes de ajustar a dose ou retirar este medicamento.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades do estudo podem ser observadas pela sua natureza retrospectiva. Além disso, os autores consideram o estudo como uma coorte, porém não há dois grupos para comparação (expostos e não expostos). Não identificaram possíveis fatores de confusão ou mesmo estratégias para minimizá-los. Os resultados não foram medidos de maneira confiável, pois um possível viés pode ter sido introduzido ao não recalcular manualmente todos os intervalos QTc.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ COREIA DO SUL

Trata-se de um coorte retrospectiva, cujo objetivo foi comparar as respostas ao tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada, tratados com hidroxicloroquina (HQ) e antibióticos ou tratamento conservador. Foram incluídos pacientes que receberam pelo menos três dias de tratamento com HQ ou terapia padrão, no período de 28 de fevereiro de 2020 a 28 de abril de 2020. Também foram estratificados por gravidade da doença em leve, moderada ou grave. O desfecho primário foi tempo para depuração viral e os secundários foram tempo de internação e duração dos sintomas. Ambos os desfechos foram buscados em pacientes com doença leve e moderada. Os pacientes foram pareados na proporção de 1:1 para dois grupos: grupo que recebeu HQ de 200mg duas vezes ao dia e grupo que recebeu terapia de suporte. A azitromicina, quando prescrita para o grupo da HQ, foi utilizada por até 5 dias e administrada em comprimidos de 500 mg uma vez ao dia. O escore de propensão e o método de regressão de Cox foram utilizados para controlar e ajustar fatores de confusão. Trezentos e cinquenta e oito pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 confirmada (RT-PCR) foram avaliados e 226 foram incluídos. Dos 226 pacientes, 31 (13,7%) receberam HQ e 195 (86,3%) não. A idade média foi de 35,26 anos (desvio padrão (DP) 14,22) e 43,48 (DP 15,50) no grupo de terapia de suporte e no grupo HQ, respectivamente. Sobre o gênero, 117 (60,0%) eram do sexo feminino no grupo de terapia de suporte e 26 (83,9%) eram do sexo feminino no grupo HQ. Não houve diferença no tempo de depuração viral e o tempo de internação entre os dois grupos (p = 0,18, p = 0,088). A análise multivariada de regressão de Cox mostrou que o tempo até a depuração viral (*Hazard ratio* (HR) 0,97, [intervalo de confiança de 95% (IC): 0,57–1,67]) e duração dos sintomas (HR 1,05, [95% (CI): 0,62–1,78]) não foram diferentes entre os grupos. Nenhum evento adverso grave ou morte foram observados em ambos os grupos. O efeito colateral mais frequentemente observado foi aumento da AST/ALT nos dois grupos. Os autores concluem que a HQ com antibióticos não foi associada a melhores resultados clínicos em termos de tempo até a depuração viral, tempo de internação e duração dos sintomas em comparação ao tratamento de suporte isolado. Grandes estudos prospectivos randomizados são necessários para conclusões definitivas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Algumas fragilidades do estudo podem ser observadas pela sua natureza retrospectiva. Além disso, os grupos, apesar de serem da mesma população, têm características heterogêneos. O grupo de tratamento de suporte foi composto, em sua maioria, por pacientes com doença leve. O seguimento não foi completo para todos os participantes e não foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto. O tempo de acompanhamento também não foi suficiente para que todos os casos chegassem ao desfechos (três pacientes). Os efeitos adversos conhecidos da cloroquina como prolongamento do intervalo QT ou retinopatia, não foram medidos. Por fim, alguns pacientes (7,5%) no grupo HQ e antibióticos receberam tratamento com lopinavir/ritonavir e isso pode ter causado confusão nos resultados observados.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 105 pacientes hospitalizados entre 13 de fevereiro e 05 de abril. A amostra do estudo foi composta por 44,8% de mulheres e idade média de 67 ± 15 anos. A maioria dos participantes eram negros não-hispânicos (40,9%), hispânicos (31,4%) ou brancos (11,4%). As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (48,6%) e diabetes (39,0%). Além disso, 4,8% dos pacientes tinham história de infarto do miocárdio e 5,7% tinham cardiomiopatia. O tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) foi administrado em 38,1% dos pacientes, HCQ + azitromicina (AZ) em 31,4% dos pacientes, apenas AZ em 20% dos pacientes e cloroquina (CQ) em 4,8% dos pacientes. O tempo médio desde a primeira dose dos medicamentos até o ECG pós-medicação foi de 2 (IQR: 1–3, intervalo de 0 a 18) dias. O intervalo QTc aumentou significativamente nos homens (antes 440 [IQR: 423–457] *vs.* depois 455 [438–483] ms, $p < 0,001$) e nas mulheres (antes 438 [IQR: 423–460] *vs.* depois 463 [434–484] ms, $p < 0,001$). A diferença mediana entre o QTc basal e pós-medicação foi de 16 (IQR:-2 a 240) ms, com 12,4% dos pacientes experimentando um aumento de pelo menos 60 ms no QTc. Antes dos tratamentos, 4,8% dos pacientes apresentaram QTc ? 500 e após os tratamentos, foram 16,2% ($p < 0,01$). Nessa coorte, 32,4% dos pacientes foram intubados e 27,6% morreram devido a complicações respiratórias da COVID-19. Não houve casos de mortalidade por arritmias, isto é, torsades de pointes, taquicardia e/ou fibrilação ventricular. Os autores concluíram que a administração de CQ, HCQ e AZ no tratamento da COVID-19 resultou em aumentos significativos no QTc. Além disso, QTc ≥ 500 ms ou um aumento no QTc ? 60 ms tiveram chances de mortalidade aumentadas, embora nenhum paciente tenha morrido de taquiarritmia ventricular.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo foi a falta de um grupo controle. Além disso, os autores não relataram fatores de confusão.

HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE \ *FRANÇA*

Nessa coorte retrospectiva, os autores avaliaram 80 pacientes diagnosticados com COVID-19. Vinte e dois pacientes (28%) receberam apenas tratamento padrão, 20 pacientes (25%) receberam tratamento padrão e lopinavir/ritonavir (Lop/r) e 38 pacientes (47%) receberam tratamento padrão e hidroxicloroquina (HCQ). Idade, sexo, índice de massa corporal, score de fisiologia aguda simplificada e avaliação de falha de órgãos relacionados à sepse eram semelhantes nos três grupos. Os pacientes foram admitidos na UTI com mediana de 8 (6 a 11) dias após o início dos sintomas, com duração semelhante nos três grupos. O número de pacientes encaminhados para a UTI entre o primeiro dia de tratamento e o dia 28 foi de 9 (41%), 10 (50%) e 15 (39%) para aqueles que receberam apenas o atendimento padrão, padrão + Lop/r e padrão + HCQ, respectivamente. Não houve diferença entre os três grupos ($p = 0,567$). Também não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade e

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

sobre a segurança e tolerância ao Lop/r e HCQ. Os autores concluíram que essa análise observacional retrospectiva não conseguiu demonstrar qualquer benefício da HCQ e do Lop/r em comparação com o tratamento padrão do hospital.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não identificaram fatores de confusão e nem mencionaram se havia estratégia para lidar com eles.

COORTE

VACINA BCG \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de estudo para determinar se a vacinação com BCG forneceu proteção contra a COVID-19. Entre 19/03 e 29/04/2020, estavam disponíveis dados de 120 (77,4%) dos 155 pacientes adultos consecutivos que eram positivos para SARS-CoV-2 em um centro de saúde. As informações coletadas foram auto-referidas e através da revisão de prontuários. Entre os 120 pacientes, 82 (68,3%) foram vacinados com BCG. A idade mediana foi de 39,5 anos (IQR: 27,0–50,0). A população vacinada com BCG era, em média, 10 anos mais velha que a população não vacinada (idade média de 41,0 *vs.* 31,0 anos, respectivamente, p = 0,390). Trinta por cento eram do sexo masculino e 87,5% eram latinos/hispânicos. Comparados àqueles sem vacinação com BCG, os pacientes com vacinação com BCG eram mais propensos a apresentar mialgia durante o curso da doença (74,4% *vs.* 50,0%, p = 0,008). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em tosse, falta de ar, congestão nasal/rinorreia, febre, dor de cabeça, dor de garganta, vômitos/diarreia ou perda de olfato/paladar. Os pacientes com COVID-19 e vacinação com BCG apresentaram menor probabilidade de serem hospitalizados durante o curso da doença (3,7% *vs.* 15,8%, p = 0,019). Essa associação permaneceu inalterada após o ajuste para dados demográficos e comorbidades (p = 0,017) por análise de regressão multivariada. Um paciente sem vacinação BCG morreu. As comorbidades entre os dois grupos não mostraram diferenças significativas em doenças crônicas, incluindo hipertensão, diabetes, doença renal crônica e imunocomprometidas. Comparando as comorbidades dos pacientes hospitalizados entre os pacientes sem e com vacinação de BCG, não foram encontradas diferenças estatísticas em hipertensão (83,3% versus 100%, respectivamente, p = 0,453), diabetes (33,3% *vs.* 66,7%, p = 0,343), DPOC/asma (33,3% *vs.* 0, p = 0,257), obesidade mórbida (33,3% *vs.* 33,3%, p = 1.000), doença renal crônica (16,7% *vs.* 0, p = 0,453). Neste estudo, os pacientes com vacinação com BCG apresentaram maior probabilidade de apresentar mialgia e menor probabilidade de necessitar de internação hospitalar. Sabe-se que a BCG provoca efeitos imunes inespecíficos através da indução das respostas imunes inatas e do aumento da produção de IL-1β, o que pode se apresentar como mialgias e ajudar o corpo a combater a infecção. Os autores concluem que é possível que a vacinação com BCG previna a forma mais grave da COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. As limitações deste estudo incluíram um tamanho pequeno da amostra e desbalanço entre população exposta e não exposta. Ademais, tanto a exposição (BCG) quanto o desfecho (COVID-19 grave) foram coletadas de informações de prontuários, o que nem sempre é confiável. O período de seguimento, de apenas 14 dias, não é suficiente para o desfecho ocorrer. Por fim, não há informação se houve perdas de seguimento e como seriam imputados dados faltantes.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

COORTE \ *TURQUIA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com o objetivo de identificar as chances de gravidade da COVID-19 (definida como hospitalização de ≥ 14 dias, internação em unidade de terapia intensiva ou óbito) associada à exposição a inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou dos bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Os usuários crônicos de IECA, BRA ou outros anti-hipertensivos foram pareados de acordo com idade, sexo, dias de doença antes da hospitalização, comorbidades, tabagismo, número de regimes anti-hipertensivos, uso de doxazosina, uso de furosemida e concentração sérica de creatinina. No total, 611 pacientes foram admitidos com COVID-19 confirmada por RT-PCR ou tomografia computadorizada (TC). Havia 363 homens, com idade variando de 18 a 98 anos, com idade média de 57 ± 15 anos. Destes, 165 participantes tiveram doença grave (53 mortes, taxa de mortalidade de casos: 8,7%). Entre aqueles com hipertensão (n = 249), a exposição ao BRA foi compatível com chances reduzidas de doença grave (OR = 0,60, IC 95%: 0,27–1,36, p = 0,31), embora não estatisticamente significativa, enquanto a exposição ao IECA reduziu significativamente o risco de doença grave (OR = 0,37, IC 95%: 0,15–0,87, p = 0,03). A exposição ao IECA foi associada a infiltrações mais leves observadas na TC basal, menores concentrações de proteína C-reativa e ferritina, mais monócitos, menor hospitalização e menor necessidade de tratamentos empíricos específicos (favipiravir e meropenem). Os autores concluem que o uso de ICA pode ter efeitos benéficos no contexto da pneumonia por COVID-19, mas que este fato ainda deve ser comprovado por ensaios clínicos randomizados, uma vez que fatores de confusão não podem ser descartados. Frisam que independentemente disso, os dados apoiam a recomendação de continuar regimes anti-hipertensivos ininterruptamente.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 10 critérios foram contemplados. Devido à natureza retrospectiva do estudo, fatores de confusão não puderam ser mensurados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes.

LOPINAVIR, RITONAVIR E OSELTAMIVIR

RELATO DE CASO \ MALDIVAS

Trata-se do relato de caso de um homem, 69 anos, que apresentou sintomas característicos da COVID-19. Ele foi testado para o SARS-CoV-2 com o teste RT-PCR retornando positivo, enquanto os testes foram negativos para Influenza A e B. No momento da detecção, o paciente teve febre por dois dias sem histórico de tosse ou falta de ar, não tinha comorbidades conhecidas e não usava nenhum medicamento. A condição do paciente deteriorou-se rapidamente com dispneia, no quinto dia do início dos sintomas, sendo transferido para uma unidade de terapia intensiva (UTI) designada para COVID-19, com o diagnóstico pneumonia bilateral. Nos primeiros seis dias de internação na UTI, apesar do aumento da oxigenação, a manutenção da saturação de oxigênio foi difícil e variou entre 89 e 94% com oxigenação a 3 L/min. O paciente continuou com febre persistente e desenvolveu diarreia durante esse período. A tomografia computadorizada do tórax no terceiro dia de internação na UTI mostrou opacificação e consolidação bilateral, multifocal periférica de vidro fosco, consistente com o estado respiratório do paciente. O gerenciamento de casos incluiu a combinação de antivirais com lopinavir, ritonavir e oseltamivir (doses não mencionadas), e o tratamento profilático com quinolona foi iniciado enquanto aguardavam resultados de sensibilidade da cultura. A decisão de iniciar a quinolona foi baseada no pressuposto de infecção secundária adquirida no hospital, sendo as mais comuns as pseudomonas e a klebsiella sensíveis às quinolonas no hospital em que o paciente estava sendo tratado. O paciente melhorou com a combinação antiviral e protocolo de tratamento de suporte. Com resultados negativos relatados para o segundo teste de SARS-CoV-2, o paciente recebeu alta no dia 15 após início dos sintomas.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se: as características demográficas não foram descritas, sua condição clínica não foi descrita em detalhes, bem como métodos diagnósticos e tratamentos oferecidos. Além disso, nenhum efeito colateral foi identificado ou descrito.

CORTICOSTEROIDES E IMUNOGLOBULINA

RELATO DE CASOS \ FEDERAÇÃO RUSSA

Trata-se de relato de três casos de COVID-19 grave tratados com pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina. Caso 1: Mulher de 64 anos com obesidade e asma grave controlada apresentou-se com seis dias de febre, tosse seca, exaustão e falta de ar. A tomografia computadorizada (TC) do tórax revelou opacidades bilaterais em vidro fosco. Com teste de SARS-CoV-2, a paciente foi diagnosticada com COVID-19 grave. Foi iniciado claritromicina, hidroxicloroquina, ceftriaxona e tilorona, além de suplementação de oxigênio. No quarto dia, a condição da paciente se deteriorou. A paciente foi trocada para lopinavir, ritonavir, umifenovir e meropenem. No entanto, nenhuma mudança positiva foi observada. Dose moderada de metilprednisolona (125 mg/dia) foi prescrita nos dias 11–14. Apesar disso, sua condição continuou a piorar, e foi transferida para UTI, onde recebeu a

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

oxigenoterapia de alto fluxo e tocilizumabe. Como não houve melhora, a equipe decidiu prescrever pulsoterapia com metilprednisolona (1.000 mg/Cdia IV por três dias consecutivos), acompanhada por imunoglobulina IV 20 g/dia. Durante os dias seguintes, a condição clínica da paciente melhorou. Teste de SARS-CoV-2 negativo foi obtido no dia 20 e a paciente recebeu alta no dia 30. Caso 2: mulher de 60 anos com obesidade e pancreatite crônica apresentou cinco dias de febre, tosse seca e fraqueza. TC pulmonar revelou múltiplas opacidades bilaterais em vidro fosco. A COVID-19 foi confirmada por PCR, e foi iniciada com hidroxicloroquina, claritromicina, ceftriaxona e tilorona. No terceiro dia, a condição da paciente se deteriorou, sendo diagnosticada com síndrome de liberação de citocinas (SLC). Metilprednisolona e enoxaparina foram adicionadas à sua terapia. Durante os próximos quatro dias, a condição melhorou. No entanto, no sétimo dia, a paciente desenvolveu febre e queda na SpO2 para 88%, quando foi transferida para a UTI. Então, recebeu oxigenação de alto fluxo e tocilizumabe, mas continuou piorando. Logo, a paciente recebeu uma pulsoterapia com metilprednisolona acompanhada de imunoglobulina. No dia 13, ela retornou à enfermaria e recebeu alta no dia 23. Caso 3: homem de 33 anos apresentou sete dias de febre, fraqueza, dispnéia e perda de apetite. A TC do tórax revelou múltiplas opacidades em vidro fosco. A COVID-19 foi confirmada por PCR positivo. Recebeu metilprednisolona 125 mg, enoxaparina, lopinavir, ritonavir, umifenovir e ceftriaxona. Apesar do tratamento, ele sofreu deterioração, e foi transferido para a UTI, onde iniciou oxigenação de alto fluxo e tocilizumabe. No quarto dia, ocorreu progressão para insuficiência respiratória, quando foi intubado, recebeu pulsoterapia com metilprednisolona, e melhorou nos dias seguintes. No dia oito, apresentou choque séptico, e foi diagnosticado com pneumonia nosocomial. Após sete dias de meropenem e imunoglobulina, ele melhorou; retornou à enfermaria no dia 16 e recebeu alta no dia 23. Os autores concluem que a pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina foi associada a melhora da insuficiência respiratória, nas manifestações clínicas da SLC e reversão das alterações da TC pulmonar em pacientes com COVID-19 grave.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram atendidos. A única limitação foi não descrever as características demográficas dos pacientes. No mais, o relato de casos foi extremamente detalhado.

LOPINAVIR, RITONAVIR E HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se de um relato de caso de paciente de 62 anos com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia, e com transplante de fígado realizado há 4 anos para tratamento de hepatite C. Conforme relato dos autores, o caso foi identificado após entrada na emergência hospitalar com febre (38,5°C) e tosse há três dias. A ausculta pulmonar e cardíaca estavam normais na admissão, com leve aumento de TGP-ALT. Embora o raio-x de pulmão não mostrasse nenhum achado patológico, a tomografia computadorizada apontou infiltrado vidro fosco subpleural bilateral. O teste PCR do lavado nasofaríngeo resultou positivo para SARS-CoV-2. Os autores, então, iniciaram tratamento com lopinavir 200 mg e ritonavir 50 mg, além de hidroxicloroquina 200 mg duas vezes ao dia. O paciente também

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

recebeu tratamento empírico com cefepime e foi mantido em isolamento. Ele já fazia uso regular de rapamicina, que teve a dose reduzida à metade por ser um inibidor de CYP3A4; amlodipina e rosuvastatina foram interrompidas. Outras drogas de uso regular incluíam: mofetil micofenolato, glicazida, metformina, vildagliptina, valsartana, bisoprolol e entecavir. Os autores afirmam que por apresentar febre persistente entre 37,5 e 39°C, deterioração da função respiratória, aumento da proteína C-reativa e diarreia, a tomografia computadorizada foi refeita após sete dias da primeira imagem e se confirmou a progressão dos infiltrados pulmonares. Neste momento, realizaram a troca de cefepime por meropenem. Todas as culturas de sangue estavam negativas, bem como os testes PCR para patógenos intestinais. Conforme relato, nos três dias seguintes a febre cessou e os níveis de proteína C-reativa reduziram, acompanhados de melhora na saturação e condições gerais do caso. A partir destas observações, o tratamento com lopinavir, ritonavir e hidroxicloroquina foi interrompido e o paciente continuou se recuperando clinicamente. A imunossupressão com rapamicina foi, então, aumentada para o dose habitual e as transaminases se mantiveram no intervalo normal esperado. Segundo os autores, os achados (1) confirmam que o fígado pode ser afetado apenas levemente durante infecções por SARS-CoV-2 e (2) sugerem que isso seja aplicado também em pacientes com transplante de fígado.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8 de 8 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada, além de serem apresentados possíveis eventos adversos e contribuições do relato para o arcabouço de conhecimento atual.

SECUKINUMABE (ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-INTERLEUCINA-17A)

RELATO DE CASO \ ITÁLIA

Os autores relatam o caso de um homem de 69 anos, obeso, hipertenso e diabético em acompanhamento de psoríase e artrite psoriásica. Ele fazia tratamento para estas condições dermatológicas com secukinumabe (um anticorpo monoclonal anti-interleucina-17A) 300 mg a cada quatro semanas por dois anos. Após 25 dias da última dose registrada, o paciente teve contato com seu pai, que morreu por COVID-19. Conforme o relato, apresentou febre, astenia e ageusia, com remissão da febre e da astenia após cinco dias. Neste momento, os autores recomendaram a suspensão da dose seguinte de secukinumabe por precaução. Cerca de cinco semanas depois, o paciente retornou em razão do surgimento inesperado de um rash eritematoso-edematoso morbiliforme leve e com prurido, espalhando-se dos braços para o tronco e membros inferiores; também foi observado novo episódio de psoríase. A última dose de secukinumabe fora tomada há cerca de 2 meses e o paciente relatou não ter feito uso de nenhum outro medicamento. Os testes para identificar SARS-CoV-2 resultaram positivos para amostra de swab nasofaríngeo e negativo em amostra cutânea com RT-PCR. O rash cutâneo desapareceu após 7 dias, mas a psoríase piorou. Apenas após dois resultados negativos consecutivos com amostras de swab é que o paciente foi autorizado a retornar gradualmente o secukinumabe para tratar suas condições dermatológicas. Os autores concluem que esta observação é

consistente com uma hipótese de tempestade de citocinas e do envolvimento de Th17 na patogênese de COVID-19 e manifestações cutâneas relacionadas à COVID-19. Além disso, sugerem que secukinumabe não aumentaria o risco para pacientes de COVID-19 e permite considerar opções terapêuticas para a doença que utilizem inibidores de interleucina-17.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos. As informações sobre a condição clínica do paciente, antes e após as intervenções, bem como os métodos diagnósticos e tratamentos utilizados, foram descritos de forma completa e detalhada, além de serem apresentados possíveis eventos adversos e contribuições do relato para o arcabouço de conhecimento atual.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO NARRATIVA \ *BRASIL E ITÁLIA*

Nessa revisão narrativa, os autores avaliaram os pontos positivos e negativos do uso de corticosteroides no tratamento adjuvante de pacientes com COVID-19. Os esteróides têm sido utilizados como terapia adjuvante para choque séptico, principalmente quando a reposição hídrica adequada e o tratamento com vasopressores não puderem estabilizar a hemodinâmica. As infecções virais podem levar a um estado hiperinflamatório, no qual as propriedades anti-inflamatórias dos esteróides podem ser uma opção terapêutica eficaz. Um estudo com metilprednisolona em 26 pacientes com COVID-19 grave, foi associado a melhores achados radiográficos e menor duração da oxigenoterapia suplementar. Em um outro estudo, dexametasona (por via oral ou intravenosa, 6 mg uma vez ao dia por 10 dias) demonstrou benefícios em pacientes com COVID-19 em estado crítico. No entanto, alguns dados mostraram resultados desanimadores quando esteróides são usados em infecções pulmonares. Os autores citam algumas adversidades com o uso dessas terapias no tratamento de outras infecções virais. Apesar da escassez de estudos conclusivos sobre a terapia com esteróides na COVID-19 e o crescente número de pacientes infectados, a Sociedade Torácica Chinesa divulgou um consenso de especialistas sobre o uso de esteroides, no qual declaram que: os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente ponderados antes do uso de esteróides; os esteróides devem ser usados com cautela em pacientes críticos; e a dose administrada deve ser baixa e/ou moderada (≤ 0,5–1 mg/kg/dia de metilprednisolona ou equivalente) e de duração curta (≤ 7 dias). Os autores concluíram que a falta de evidências benéficas substanciais para o uso de esteróides em pacientes com COVID-19 levou a Organização Mundial da Saúde a afirmar que a rotina de uso de esteróides deve ser evitada, exceto em casos específicos.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma robusta revisão a respeito do uso de corticosteroides para o tratamento de infecções virais. Apesar dos autores não relatarem como, onde e quais foram os critérios de inclusão dos artigos no estudo, percebe-se que estes foram bem detalhados.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E LOPINAVIR/ RITONAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *IRLANDA*

De acordo com os autores, o objetivo desta revisão narrativa é auxiliar os profissionais de saúde a evitarem possíveis complicações cardiovasculares de alguns medicamentos utilizados no combate à COVID-19. A partir da criação de um *check-list*, são apresentadas estratégias para triagem e monitoramento de pacientes antes e depois do início do tratamento com medicações reconhecidas por seu potencial arrítmico, em especial pelo seu efeito no prolongamento do intervalo QTc. Os autores sugerem que o histórico clínico do paciente seja investigado e que exames sejam solicitados, como o eletrocardiograma. De acordo com os resultados, os pacientes são então classificados como tendo alto, intermediário ou baixo risco para complicações cardíacas, o que auxilia a tomada de decisão dos clínicos sobre o início ou não do tratamento com a medicação, e sobre a periodicidade com que os pacientes serão monitorados pela equipe. Os autores também fazem considerações sobre o manejo de episódios de torsades de pointes (TdP) que não puderem ser evitados com a aplicação do *check-list*, e discutem a atenção clínica para certos grupos de pacientes, como usuários de implantes cardíacos, pessoas com a síndrome de Brugada, casos de miocardite e pacientes em uso de drogas antiarrítmicas. Por fim, os autores apresentam uma lista de drogas comumente utilizadas no ambiente hospitalar e que possuem alto potencial para prolongamento do intervalo QTc.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas metodológicas para avaliar revisões narrativas. Por meio da leitura crítica do texto não fica claro o processo de identificação das referências para a confecção do *check-list*, nem a qualidade metodológica dos textos selecionados. Cabe salientar também que a ferramenta não passou ainda por um processo de validação.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Atazanavir, Azitromicina, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Dipiridamol, Famotidina, Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir, Nitazoxanida, Remdesivir, Ribavirina e Tocilizumabe: A presente revisão teve como objetivo identificar as principais drogas utilizadas de forma *off-label* no manejo da COVID-19. Para cada uma das medicações foi pesquisado o desfecho do tratamento, a dose utilizada, os efeitos adversos e a interação com outras medicações, em especial drogas utilizadas como psicotrópicos no Reino Unido. As drogas identificadas foram: atazanavir (antirretroviral utilizado no tratamento da infecção pelo HIV), azitromicina (antibiótico que tem sido associado à hidroxicloroquina), cloroquina e hidroxicloroquina (originalmente utilizadas na profilaxia e tratamento da malária), dipiridamol (agente antiplaquetário), famotidina (comum no tratamento de úlceras gástricas), favipiravir (antiviral utilizado previamente para SARS e MERS), lopinavir/ritonavir (manejo da infecção pelo vírus HIV), nitazoxanida (medicamento antiparasitário), remdesivir (antiviral previamente usado para o tratamento do

vírus Ebola), ribavirina (conhecido como terapia contra a hepatite e nos surtos de SARS e MERS) e tocilizumabe (medicamento aprovado para uso na área reumatológica). Outras terapias utilizadas foram imunoglobulinas, losartana e a vacina BCG. De acordo com os autores, foram identificados eventos adversos com o uso das terapias e interações graves com outras medicações, o que sinaliza a necessidade de atenção dos profissionais de saúde, principalmente ao cuidarem de pacientes com outras morbidades ou com idade mais avançada.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas metodológicas para avaliar revisões narrativas. Apesar do artigo não deixar claro o processo de busca para o mapeamento das terapias e identificação dos eventos adversos, os autores parecem ter consultado uma quantidade razoável de trabalhos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 13 July 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 14/07/2020.
2. El-Gendy AO, Saeed H, Ali AMA, Zawbaa HM, Gomaa D, Harb HS, *et al.* **Bacillus Calmette–Guérin vaccine, antimalarial, age and gender relation to COVID-19 spread and mortality**. Vaccine. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.083
3. Raoult D, Million M, Gautret P, Lagier JC, Colson P, Parola P, Rolain. **Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an 1 Open-Label Non-Randomized Clinical Trial: Response to David Spencer (Elsevier)**. Disponível em: https://www.mediterranee-infection.com/hydroxychloroquine-and-azithromycin-as-a-treatment-of-covid-19-results-of-an-open-label-non-randomized-clinical-trial-response-to-david-spencer-elsevier/. Acesso em 13/07/2020.
4. Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, *et al.* **A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148841
5. Sinkeler F, Berger F, Muntinga H, Jansen M. **The risk of QTc-interval prolongation in COVID-19 patients treated with chloroquine**. Netherlands Heart Journal. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12471-020-01462-6.
6. An MH, Kim MS, Park YK, Kim BO, Kang SH, Kimn WJ, *et al.* **Treatment response to hydroxychloroquine and antibiotics for mild to moderate COVID-19: a retrospective cohort study from South Korea**. medRxiv. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2020.07.04.20146548
7. Hsia BC, Greige N, Quiroz JA, *et al.* **QT prolongation in adiverse, urban population of COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, or azithromycin**. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. Doi: https://doi.org/10.1007/s10840-020-00822-x
8. Lecronier M, Beurton A, Burrel S, *et al.* **Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis**. Critical Care (2020) 24:418. Doi: https://doi.org/10.1186/s13054-020-03117-9
9. Weng C-H, Saal A, Butt WW-W, Bica N, Fisher JQ, Tao J, *et al.* **Bacillus Calmette–Guérin vaccination and clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in Rhode Island, United States: a cohort study**. Epidemiol Infect [Internet]. 2020/07/09. 2020;1–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/article/bacillus-calmetteguerin-vaccination-and-clinical-characteristics-and-outcomes-of-covid19-in-rhode-island-united-states-a-cohort-study/2A472746C49-A1AB2C6AC698711C5049F
10. Şenkal N, Meral R, Medetalibeyoğlu A, Konyaoğlu H, Kose M, Tukek T. **Association between chronic ACE inhibitor exposure and decreased odds of severe disease in patients with COVID-19**. Anatol J Cardiol. 2020 Jul;24(1):21-29. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.57431.
11. Hussain M, Ali M, Ismail M, Soliman M, Muhsin M, Nazeer A, *et al.* **Management of the first severe case of COVID-19 in the small islands of Maldives**. Respir Med Case Rep. 2020 Jun 7;30:101118. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101118.

12. Sheianov M V, Udalov Y D, Ochkin S S, *et al.* **Pulse Therapy With Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in the Management of Severe Tocilizumab-Resistant COVID-19: A Report of Three Clinical Cases**. 2020. Cureus 12(7): e9038. doi:10.7759/cureus.9038
13. De Gottardi A, Fratila C, Bertoli R, Cerny A, Magenta L, Gianella P, *et al.* **Clinical characteristics and management of a liver transplanted patient admitted with SARS-CoV-2 infection**. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020:4–7. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.05.014
14. Carugno A, Gambini DM, Raponi F, Vezzoli P, Robustelli Test E, Arosio MEG, *et al.* **Coronavirus disease 2019 rash in a psoriatic patient treated with Secukinumab: is there a role for Interleukin 17? Dermatol Ther**. 2020:e14011. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dth.14011
15. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, *et al.* **Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients**. Respiratory Physiology and amp; Neurobiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103492
16. Carron J, Sharif Z, Hussein H, Kennedy M, McAdam B, Sheahan R. **Clinical guidance for navigating the QTc-prolonging and arrhythmogenic potential of pharmacotherapy during the COVID-19 pandemic**. Ir J Med Sci. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11845-020-02291-7
17. Bishara D, Kalafatis C, Taylor D. **Emerging and experimental treatments for COVID-19 and drug interactions with psychotropic agents**. Ther Adv Psychopharmacol. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1177/2045125320935306
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 29: página 1-página 73.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: 15 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04470622/EUA e Porto Rico	Antiemético	Aprepitant emulsão injetável	Placebo	Ainda não recrutando	14/07/2020	Heron Therapeutics
2	NCT04470609/China	Vacina	Vacina SARS-CoV-2 inativada de baixa dosagem em um esquema de 0 e 28 dias	Placebo	Inscrição por convite	14/07/2020	Chinese Academy of Medical Sciences; West China Second University Hospital; Yunnan Center for Disease Control and Prevention
3	NCT04469179/País não declarado	Produto biológico	SAB-185 (imunoglobulina humana purificada G (hIgG) projetada para se ligar especificamente ao SARS-CoV-2)	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	SAb Biotherapeutics, Inc.; Biomedical Advanced Research and Development Authority; Joint Program Executive Office (JPEO) Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Defense (CBRND) Enabling Biotechnologies (EB)
4	NCT04468087/Brasil	Antiviral	Atazanavir; Daclatasvir; Sofusbuvir; Favipiravir	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	Hospital do Coracao
5	NCT04470427/EUA	Vacina	mRNA-1273	Placebo	Ainda não recrutando	14/07/2020	ModernaTX, Inc.; Biomedical Advanced Research and Development Authority; National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
6	NCT04470531/ Bangladesh	Antibiótico	Co-trimoxazol (combinação de trimetoprim e sulfametoxazol na proporção de 1: 5)	Tratamento padrão	Ativo, não recrutando	14/07/2020	Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh; Anwar Khan Mordern Medical College and Hospital, Dhaka; Mugda Medical College and Hospital, Dhaka
7	NCT04469114/Brasil	Imunossupressor	Tofacitinib 10 mg	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	Hospital Israelita Albert Einstein; Pfizer
8	NCT04468139/Arábia Saudita	Suplemento de dieta	Quercetina; bromelina; Zinco; Vitamina C	Sem comparador	Recrutando	13/07/2020	Ministry of Health, Saudi Arabia
9	NCT04467918/Brasil	Imunomodulação	Canabidiol	Placebo	Recrutando	13/07/2020	University of Sao Paulo; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
10	NCT04467840/País não declarado	Antineoplásico	Opaganib	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	RedHill Biopharma Limited
11	NCT04470297/Brasil	Anti-inflamatório	Ramelteon 8mg (agonista de melatonina)	Placebo	Ainda não recrutando	14/07/2020	Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa; Ronaldo Delmonte Piovezan, MD PhD
12	NCT04468971/EUA	Terapia celular	CK0802 (Células T reguladoras derivadas de sangue do cordão umbilical preservadas)	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	Cellenkos, Inc.
13	NCT04469491/França	Imunomodulação	Interferon tipo I inalado	Placebo	Ainda não recrutando	14/07/2020	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
14	NCT04468646/ Paquistão	Anti-inflamatório	Antagonista de receptor de NK-1	Placebo	Recrutando	13/07/2020	Prof. Dr. Fridoon Jawad Ahmad; University of Lahore; bahria international hospital; University of Health Sciences Lahore
15	NCT04468958/País não declarado	Produto biológico	SAB-185 (imunoglobulina humana purificada G (hIgG) projetada para se ligar especificamente ao SARS-CoV-2)	Placebo	Ainda não recrutando	13/07/2020	SAb Biotherapeutics, Inc.; Department of Health and Human Services; Joint Program Executive Office (JPEO) Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Defense (CBRND) Enabling Biotechnologies (EB)
16	NCT04468009/ Argentina	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	13/07/2020	Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muniz
17	NCT04469621/País não decalrado	Imunomodulação	SAR443122	Placebo	Ainda não recrutando	14/07/2020	Sanofi
18	NCT04470544/EUA	Inibidor de serina protease	Mesilato de Camostat	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	14/07/2020	Alan Bryce; Academic and Community Cancer Research United

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
115	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
116	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
117	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
118	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de Fase 3, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos de Baricitinibe em Pacientes com Infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
119	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
121	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
122	29/06/20	PDY16879: – Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
123	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
124	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
125	02/07/20	Terapia Celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
126	02/07/20	Estudo de Eficácia da Vacina Oral da Pólio (VOP) na Prevenção da COVID-19 em Adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
127	02/07/20	Estudo Clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) Em Pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
128	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com Covid-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
129	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972